

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

POUR

410¹⁰

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

BEN M'RAD née PELÉ Suzanne

Née le 11 Janvier 1931, à MOUTIERS-en-BEAUCE (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 1962

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ANEMIE MEGALOBLASTIQUE DE LA GROSSESSE

(A propos d'une observation prise à l'Hôpital Tenon)

Président : Monsieur le Professeur J. BERNARD

PARIS — 1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

BEN M'RAD née PELÉ Suzanne

Née le 11 Janvier 1931, à MOUTIERS-en-BEAUCE (Eure-et-Loir)

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 1962

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE L'ANEMIE MEGALOBLASTIQUE DE LA GROSSESSE**

(A propos d'une observation prise à l'Hôpital Tenon)

Président : Monsieur le Professeur J. BERNARD

PARIS — 1962



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyet (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR..... Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel).....	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel).....	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales.....	SICARD (A.)
	N...
	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)...	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)..	De GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)...	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussas).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales.....	N...
	LENEGRE (J.)
	SSOULIE (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	BARIETY (M.)
Boucicaut.....	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Broussais.....	
Cochin.....	
Cochin.....	
Hôtel-Dieu.....	
Pitié.....	
Saint-Antoine.....	

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DE GENNES (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (H tel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales... { Baudelocque	LACOMME (M.)
{ Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Pitié)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	N...
Clinique urologique (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Embryologie	N...
» (Prof. à titre personnel)	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histologie	DE SEZE (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
» (Prof. à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
» (Prof. à titre personnel)	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
» (Prof. à titre personnel)	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie respiratoire	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (F.)
Pharmacologie	BOUDIN (G.)
» (Prof. à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LEVY (Mlle J.)
» (Prof. à titre personnel)	BINET (L.)
» (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	PARROT (J.)
Physique médicale	LEPAGE (F.)
» (Prof. à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LEGER (L.)
	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.)	Anatomie	{ BUSSET (F.)
Anatomie	{ GOUINAUD (C.)	pathologique ..	{ GOUYGOU (Ch.)
	{ OLIVIER (G.)		{ ORCEL (L.)
	{ GAUTHIER-VILLARS		{ PAILLAS (J.)
pathologique ..	{ (Mlle P.) pr. s. ch.	Anesthésiologie	{ VOURC'H (G.)

MM.

MM.

Bactériologie...	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale.....	{ DESGREZ (P.) pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) m.conf.
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports..	PLAS (F.)
Carcinologie...	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie..	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie....	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie...	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie.....	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie....	CORNET (A.)
Hygiène.....	{ BOYER (J.) pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses...	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale.....	{ DERObERT (L.) pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecin du travail....	ALBAHARY (C.)
Neurologie....	LHERMITE (F.)
Obstétrique....	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie..	{ BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie....	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie...	DEBAIN (J)
Parasitologie...	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale...	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-S.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

Pathologie chirurgicale...	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique.....	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale..	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale.....	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (R.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s ch ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture...	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSER (A.)
Pharmacologie...	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie....	DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	{ GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. KELLERSHONN
Pneumo- Phtisiologie...	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHE (D.)
Rhumatologie..	DELBARRE (F.)
Stomatologie...	{ CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. conf. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique..	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Anatomie.....	DEBEYRE	Clinique obstétricale...	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
	{ ABULKER (P.) AMELINE (A.) pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POOILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.M.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale...		Clinique O.R.L..	MADURO (R.)
		Clin. pédiatrique et puériculture.	LAPLANE (R.)
		Clinique psychiatrique..	BARUK (H.)
Clinique médicale.....	{ DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique urologique....	KUSS (R.)
		Médecine légale.	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie.....	HAUDUROY (P.) prof. sans chaire
Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) prof. sans chaire

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté.....	{ M. LENA (J.) Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)
Secrétaires.....	

Conservateur en Chef.....	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
-----------------------	---

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

Hommage d'éternelle reconnaissance et très respectueux remerciements pour son aide vigilante en tous temps, son exemple quotidien du travail acharné et accompli.

A MA MERE

Qui m'a toujours suivie de ses pensées affectueuses, m'a aidée par son amour constant et ses dons merveilleux à réaliser mes études médicales.

A MES FRERES ET SŒURS.

A MES BEAUX-PARENTS

Dont le dévouement et l'affection m'ont permis
de terminer ces études

Hommage de ma très respectueuse
reconnaissance.

A MCN MARI, MONSIEUR LE DOCTEUR BEN M'RAD

A NOTRE FILLE TURKANE

Que cet ouvrage soit pour eux le témoignage de
mon profond amour.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Jean BERNARD

Dont le haut enseignement a suscité notre
profonde admiration et qui a bien voulu nous
faire l'honneur de présider cette thèse.

Hommage très respectueux de notre grande
reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ G. RICHET,

Chef du Service de Néphrologie à l'Hôpital Tenon

Qui nous a proposé avec sa grande bienveillance
ce sujet de thèse ; nous a guidé par son riche
enseignement, son merveilleux raisonnement
médical.

Hommage très respectueux de notre profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAHAN

Qui par son enseignement complet et sa remarquable expérience nous a appris l'observation méthodique en Obstétrique, et nous a initié à la Gynécologie.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHARRAD

Auquel nous devons la connaissance clinique sûre des affections cardiaques ; la recherche rapide d'un diagnostic en Cardiologie.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BEN BRAHEM et SAIDANE

Qui nous ont présenté les principales affections en pédiatrie, leur interprétation, leur thérapeutique judicieuse.

Respectueux hommages.

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAMZA

Qui sauva notre fille d'un syndrome infectieux
malin le 8 Février 1959.

Hommage de notre profonde et
immense reconnaissance.

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANEMIE MEGALOBLASTIQUE
DE LA GROSSESSE**

(A propos d'une observation prise à l'Hôpital Tenon)

INTRODUCTION

Nous voulons tout d'abord présenter nos remerciements à Monsieur le Professeur Jean BERNARD pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse ;

à Monsieur le Professeur Agrégé G. RICHET qui a eu l'initiative de ce travail et nous a permis de le réaliser dans son Service.

Nous avons observé un cas particulier d'anémie mégaloblastique de la grossesse. Etant donné la grande rareté de ce syndrome sous nos climats, nous avons pensé qu'il méritait d'être étudié. Nous analyserons les problèmes essentiels qu'il pose, ses principaux signes dans le cadre de la littérature médicale contemporaine sur ce sujet.

OBSERVATION

Madame W..., âgée de 37 ans, entre à l'Hôpital Ténon le 24 Février 1962 dans le Service de Monsieur le Professeur Agrégé G. RICHET. Elle est enceinte de 7 mois; il s'agit de sa dixième grossesse.

Depuis le 2 Janvier, la malade alcoolique, exerçant le métier de chromeuse, a cessé son travail. Elle accusait depuis 4 mois une fatigue excessive qui s'accroissait, accompagnée d'œdème des membres inférieurs. Au début de Janvier apparaissent assez brusquement : une anoxémie, des vomissements fréquents surtout après les repas et une diarrhée faite de cinq à six selles très liquides.

Au cours des 9 grossesses antérieures sont à signaler : l'apparition d'œdèmes et d'albuminurie modérée sans hypertension artérielle aux 4ème, 5ème mois de grossesse, à partir de la 4ème grossesse. Les accouchements se produisaient en général à 8 mois $\frac{1}{2}$. La 8ème grossesse est une gémellaire.

Au moment de son hospitalisation Madame W... est dans un état grave caractérisé par une pâleur extrême, une asthénie très marquée, d'importants œdèmes des membres inférieurs, une température à 40° C. Cependant l'examen clinique est normal, la tension artérielle est à 12 — 7. L'azotémie sanguine est normale, la protéinurie est de 0,50 g/l. Malgré la tension artérielle normale ces symptômes expliquent l'arrivée de Madame W... dans un Service de Néphrologie.

L'examen du fond d'œil du 24 Février 1962 montre : des artères brillantes et sinueuses, des veines dilatées; de nombreuses hémorragies striées et en plaques siégeant en particulier au niveau des croisements artérioveineux, des exsudats. Est-ce une pré-toxémie gravidique ?

Cependant l'examen hématologique du 1^{er} Mars 1962 est ainsi constitué :

HEMOGRAMME :

— Globules rouges :	1.000.000/mm ³
Hémoglobine : 24 %	
Valeur globulaire : 1,2	
Réticulocytes : 0,7 %	
— Globules blancs :	3.400/mm ³

Polynucléaires neutrophiles : 69 %

» éosinophiles : 5 %

Lymphocytes (petits et moyens) : 16 %

Grands lymphocytes : 8 %

Monocytes : 2 %

— Plaquettes : 45.000 au mm³

Il révèle en outre des anomalies globulaires de la série rouge : anisocytose importante, poïkilocytose, polychromatophilie; la présence de quelques hématies nucléées (5 pour 100 leucocytes).

Le groupe sanguin est 0 Rh +.

L'électrophorèse de l'hémoglobine ne montre pas d'hémoglobine anormale.

La découverte de cette anémie accompagnée de leucopénie, de thrombopénie et d'anomalies globulaires entraîne l'examen de la moelle osseuse (pratiquée par ponction de la crête iliaque).

Voici ce myélogramme du 5-3-1962 :

Normoblastes 16	{	Erythroblastes basophiles	3,6
		Erythroblastes polychromes	3,6
		Erythroblastes orthochromes	3,6
		Polynucléaires neutrophiles	12,6
		» éosinophiles	1
Granulocytes 58	{	Métamyélocytes neutrophiles	20
		» éosinophiles	1,4
		Myélocytes neutrophiles	24,2
		Promyélocytes	0,4

Leucocytes hyalins 6,4.

Cellules anormales :

Mégalo- blastes 21,2 %	{	Promégalo- blastes	1,4
		Mégalo- blastes basophiles	12,6
		» polychromes	6,4
		» acidophiles	0,8

Ce résultat donne le diagnostic : Anémie avec mégaloblastose médullaire associée à la grossesse. Mais il n'y a pas de glossite, pas de syndrome neuro-anémique, pas de syndrome hémorragique.

Voici les recherches biologiques complémentaires effectuées le 5 Mars 1962 :

Sont normaux : l'azotémie, la glycémie, l'ionogramme : Na, K, Cl sanguins; la réserve alcaline; les tests de coagulation et la rétraction du caillot; les tests hépatiques et la cholestérolémie. Le volume plasmatique mesuré au bleu a semblé normal bien que les conditions particulières à la grossesse rendent difficile la comparaison avec ce que devrait être le volume sanguin physiologique.

Mais retiennent plus spécialement notre attention :

— Les protides et l'albumine sériques qui sont diminués :

Protides totaux : 50 g o/oo (dosage du 5 Mars 1962).

$$\frac{\text{Sérum-albumine}}{\text{Sérum-globuline}} = \frac{35}{30} = 1,16 \text{ (dosage du 9 Mars 1962).}$$

— La bilirubinémie indirecte : 18 mg/l.

— Le taux du fer sérique : 360 γ /100 ml.

— L'examen des urines : Protéinurie = 1,30 g/l ; quelques hématies, des polynucléaires altérés, quelques leucocytes. Présence de Proteus.

(La malade a en outre présenté des symptômes d'infection urinaire, fin Février 1962 traités par les moyens habituels).

Le traitement suivant est entrepris :

— Bipénicilline 4 millions/par jour du 1-3-1962 au 6-3-1962. La température est à 37° le 4ème jour.

Surtout concernant l'anémie mégaloblastique elle-même :

1) Transfusions de globules déplasmatisés les 1, 2, 3, 5 Mars 1962 ;

et 8 comprimés de Foldine par jour pendant 15 jours (du 2-3-62 au 16-3-62) entraînant une amélioration imparfaite; le nombre des globules rouges était de 1.000.000/mm³ le 1-3-62; il atteint 2.510.000/mm³ le 5-3-62 et se maintient ainsi jusqu'au 16-3-62 date d'arrêt de la Foldine.

II) L'action de la Vitamine B12 (1000 γ par jour) du 18-3-1962 au 9-4-1962 est nulle : le taux des globules rouges reste stationnaire.

IIi) Une réponse meilleure est obtenue à partir du 9 Avril avec la reprise du traitement par la Foldine : le nombre de 3.100.000 globules rouges au mm³ est alors obtenu.

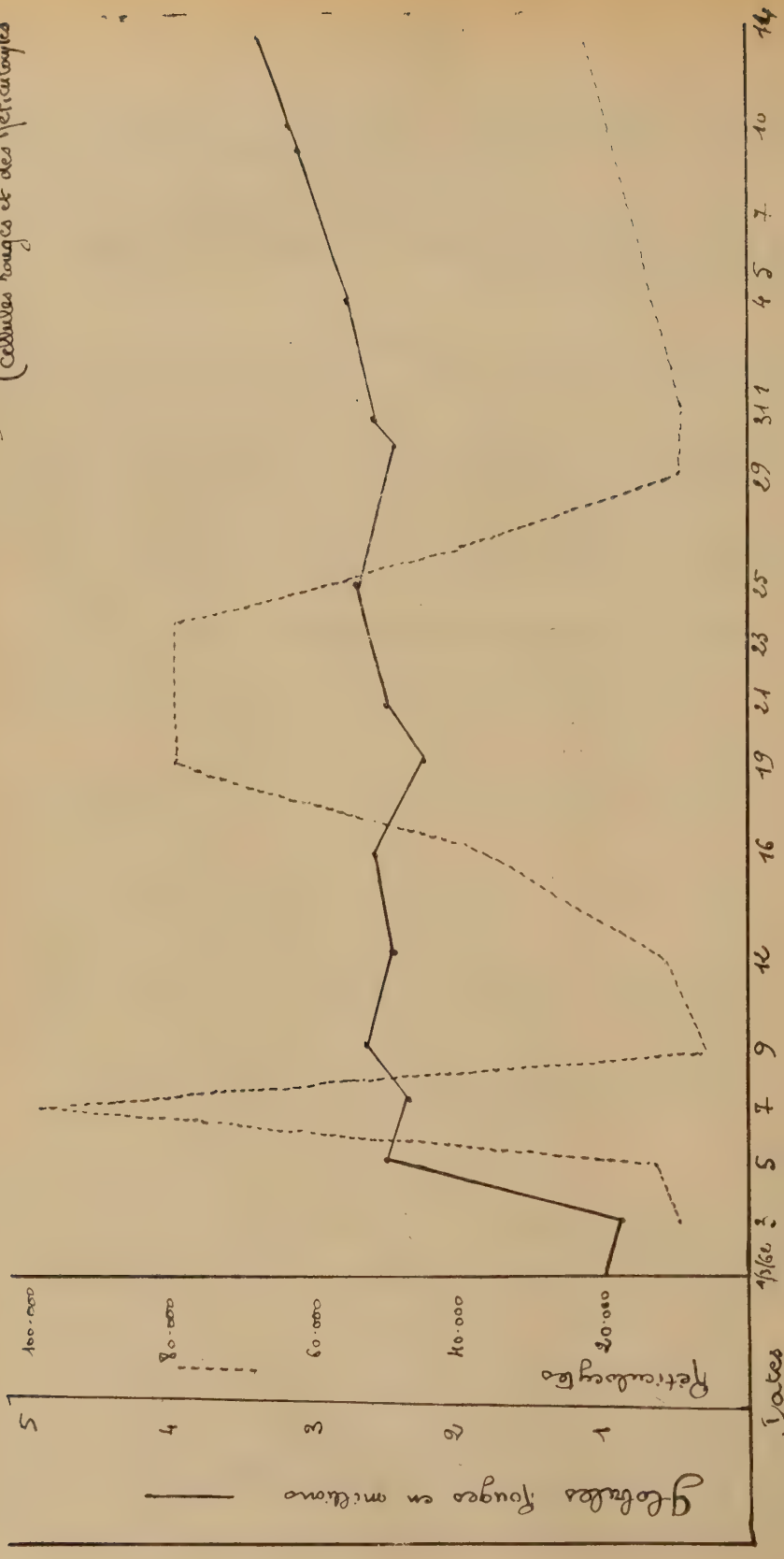
Nous noterons maintenant les principales caractéristiques de l'évolution de l'anémie de Madame W... sous l'influence de ce traitement :

Au début son état général s'améliore lentement et surtout grâce aux transfusions de globules déplasmatisés : il y a arrêt des vomissements et de la diarrhée, reprise lente et progressive de l'appétit; et malgré la disparition partielle de ses œdèmes son poids qui était de 54 kgs lors de son hospitalisation augmente progressivement et atteint 59 kgs le 1-4-1962.

Les tableaux ci-dessous schématisent l'évolution hématologique :

TABLEAU I

{ Courbe évolutive des
cellules rouges et des Réticulocytes



↑↑↑↑↑

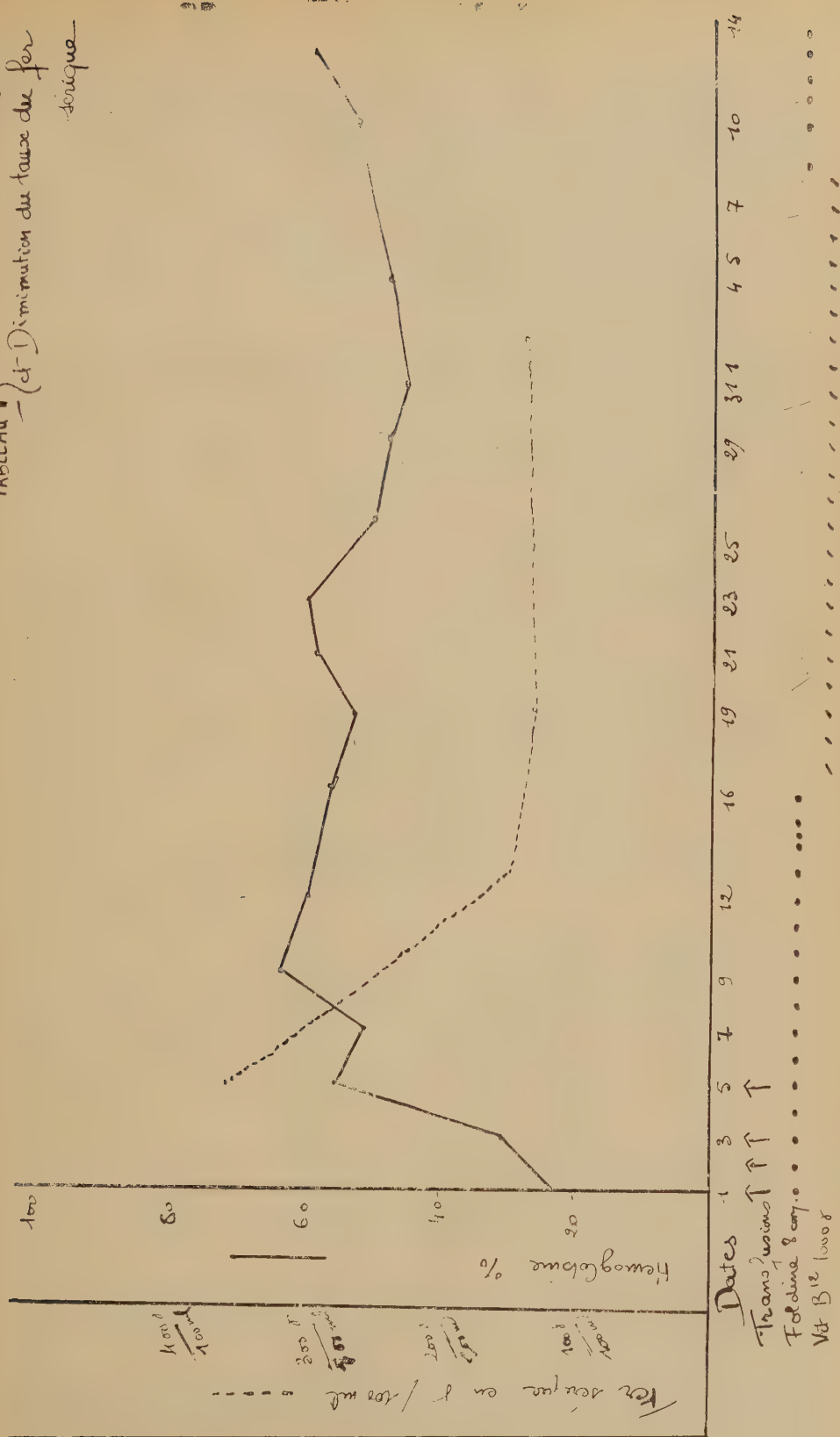
Transfusions

Faldine 8 comp.

et B¹² 1000

T

TABLEAU II	{	Ascension de l'Hémoglobine et Diminution du taux du fer sérique
------------	---	--



— Les globules blancs : 3.400 au mm³ le 1-3-1962, oscillent ensuite entre 4.500 et 5.200 au mm³.

— Les plaquettes augmentent progressivement :

45.000/mm³ le 1-3-62
58.500/mm³ le 7-3-62
203.500/mm³ le 19-3-62
246.000/mm³ le 29-3-62

— Les anomalies érythrocytaires disparaissent du sang périphérique vers le 21-3-62.

— Le myelogramme du 9-3-62 soit 7 jours après le début du traitement par l'acide folique montre la disparition des mégalo blasts :

Granulocytes	:	40,5 %
Autres leucocytes	:	10,6 %
Normoblastes	:	49 %

Les autres examens biologiques prouvent aussi l'amélioration de la maladie :

— Protides sanguins 50 g o/oo le 6-3-62
65 g o/oo le 15-3-62

— Bilirubinémie indirecte 18 mg/l le 5-3-62
7 mg/l le 10-3-62
4 mg/l le 13-3-62
4 mg/l le 24-3-62

— Fer sérique 360 γ /100 ml le 5-3-62
170 γ /100 ml le 13-3-62
152 γ /100 ml le 19-3-62
161 γ /100 ml le 2-4-62

— La protéinurie est nulle à partir du 26-3-62.

— L'examen du fond d'œil du 5-3-62 ne montre pas d'amélioration par rapport au 1^{er}.

Cependant fin Mars on observe une disparition complète des altérations du fond d'œil.

Les hémorragies rétinien nes contemporaines de l'anémie mégaloblastique témoignaient d'une fragilité capillaire spéciale; elles ne sont nullement un signe de pré-toxémie gravidique.

PRINCIPAUX PROBLEMES POSES PAR L'OBSERVATION

Madame W... a présenté au cours du 7ème mois de sa dixième grossesse une anémie importante accompagnée d'anorexie, de vomissements, de diarrhée, d'œdèmes des membres inférieurs, d'albuminurie et d'hémorragies rétinienne.

Les examens hématologiques révèlent une importante anémie, des anomalies érythrocytaires; le médullogramme fait découvrir des mégalo-blastes.

Ces constatations posent deux problèmes particuliers chez cette malade :

Présente-t-elle une anémie mégaloblastique de la grossesse et pourquoi ?

Les données de la littérature médicale sur ce sujet nous aideront à les résoudre. Nous verrons en particulier le moment d'apparition de ces anémies au cours de la grossesse ; leurs symptômes d'accompagnement ; leurs principaux caractères biologiques et obstétricaux; leur thérapeutique. Nous leur comparerons le cas de Madame W...

Nous rechercherons ensuite les principaux arguments qui permettent d'exclure ici l'anémie de Biermer, les anémies hémolytiques, les anémies par manque de fer.

Par ailleurs, l'effet thérapeutique obtenu par l'acide folique dans le cas de Madame W... prouve le mécanisme habituellement incriminé dans le déclenchement de ces anémies mégaloblastiques : la déficience en acide folique causée par divers facteurs.

EST-CE UNE ANEMIE MEGALOBLASTIQUE DE LA GROSSESSE ?

Moment habituel d'apparition des anémies mégaloblastiques au cours de la grossesse

Le diagnostic d'anémie mégaloblastique fut posé chez Madame W... au début du 8ème mois de sa grossesse.

D'après les divers auteurs la plupart des cas sont ainsi diagnostiqués à partir de la 31ème semaine de la grossesse, surtout pendant les quatre dernières semaines de la gestation et aussitôt après l'accouchement.

Telles sont les statistiques de :

— GATENBY et LILLIE (1960 Dublin) étudiant 100 cas dont 41 furent diagnostiqués quelques semaines avant l'accouchement.

— LAYRISSE et AGUERO (Vénézuëla) découvrent 4 cas sur 38 pendant la grossesse et les autres quelques jours après la délivrance.

— Pour ALEXANDER et ABBOTT (1960) 60 % des cas sont diagnostiqués soit 10 jours avant, soit 10 jours après l'accouchement.

— Et pour GILES et SHUTTLEWORTH (1956) : 62 cas sont révélés avant l'accouchement, 28 dans les suites de couches.

L'anémie mégaloblastique est donc une maladie de la fin de la grossesse; c'est en particulier le cas de Madame W... Elle se développe avec la croissance du fœtus; et son importante demande en acide folique indispensable pour assurer la maturation de ses hématies.

Principaux symptômes d'accompagnement :

Les principaux signes cliniques accompagnant l'anémie de Madame W... : vomissements, diarrhée, œdèmes, albuminurie sont retrouvés dans les travaux écrits sur ce même sujet :

Nous citerons les 38 cas décrits par LAYRISSE et AGUERRO où furent constatées :

- de la fièvre dans 9 cas.
- de la diarrhée dans 11 cas (il n'y avait pas de parasites à l'examen des selles, pas de maladie gastro-intestinale antérieure).
- une langue lisse et douloureuse dans 5 cas.
- des œdèmes malléolaires dans 3 cas.
- une splénomégalie.
- aucun symptôme neuro-anémique.

Caractéristiques biologiques :

En général dans l'anémie mégaloblastique de la grossesse l'anémie est intense à caractère macrocytique et hyperchrome, telle que l'observation de Madame W... nous l'a présentée. Le sang périphérique peut contenir des mégaloblastes mais surtout la moëlle. La leucopénie est fréquente; on trouve souvent des éléments blancs immatures ainsi que des neutrophiles polysegmentés, une thrombocytopénie. C'est le cas de notre malade.

RANNIE et TAGGART (1961) pensent que le diagnostic d'anémie pernicieuse de la grossesse peut être fait par la recherche dans le sang périphérique des cellules rouges macrocytiques, des polynucléaires polysegmentés et aussi de l'hémoglobinisaison précoce des cellules par rapport à la saturation globulaire.

Plus tard apparaît la mégaloblastose médullaire.

Ces auteurs ont étudié systématiquement 3.741 femmes enceintes de Princess-Mary Maternity Hospital de Newcastle pendant 21 mois. 45 présentaient une anémie mégaloblastique en fin de grossesse ou immédiatement après l'acouchement. Parmi ces 45 malades 22 furent diagnostiquées à l'aide d'étalements sanguins pratiqués pour un taux d'hémoglobine entre 55 et 60 %.

Par ailleurs, comme nous l'avons reporté dans l'observation de Madame W... la Bilirubinémie indirecte est en général augmentée; les dosages du fer sérique le révèlent souvent exagéré.

Quant à la recherche de l'achlorhydrie gastrique elle existe en général dans 30 à 40 % des cas correspondant le plus souvent à des formes d'anémie sévère (GILES et SHUTTLEWORTH 1958, FORSHAW 1959).

(Madame W... a refusé le tubage gastrique).

Aspects obstétricaux :

Madame W... présentait à son entrée à l'Hôpital Tenon des signes rappelant ceux de la toxémie gravidique sauf l'hypertension artérielle. Madarne W.. a eu constamment une tension artérielle normale.

L'association de l'anémie pernicieuse de la grossesse et des signes simulant une toxémie fut notée par de nombreux auteurs : DAVIDSON et Coli. (1940) — SCOTT (1949) — GILES et SHUTTLEWORTH (1958) — ALEXANDER et ABBOTT (1960) la signalent dans 42,5 % des cas alors que la fréquence pour les grossesses normales était de 12,70 %.

GATENBY et LILLIE sur 100 cas d'anémies mégalo-blastiques de la grossesse observés à DUBLIN (1953-1958) notent des œdèmes dans 51 cas, de l'albuminurie dans 44 cas, une hypertension artérielle dans 23 cas.

L'association d'œdèmes, d'albuminurie et d'hypertension artérielle est présente dans 14 % des cas.

La fréquence hospitalière de la toxémie pendant la même période étant approximativement de 6 % la toxémie semblerait plus fréquente dans l'association avec anémie pernicieuse de la grossesse.

De même DUGDALA étudie à Fiji 21 femmes présentant une anémie mégalo-blastique de la grossesse et constate que parmi celles-ci 11 présentaient une toxémie.

Cependant quel peut être le rapport entre la toxémie gravidique et l'anémie pernicieuse de la grossesse ? Il semble d'après les faits cités ci-dessus que l'anémie mégalo-blastique favoriserait plus facilement l'apparition des signes de toxémie que lors d'une grossesse normale.

Les œdèmes, les lésions du fond d'œil, les traces de protéinurie peuvent par ailleurs entraîner une confusion de diagnostic avant que soit découverte l'anémie mégalo-blastique de la grossesse.

Nous avons vu que Madame W... était une dixième pare.

Les anémies mégalo-blastiques de la grossesse sont en général plus fréquentes chez les multipares.

GATENBY et LILLIE (1960) la trouvent chez 77 multipares sur 100.

ALEXANDER et ABBOTT (1960) ont pour leurs 83 ans : 17 primipares, 12 secondipares, 16 troisième-pares, 26 quatrième-pares. Dans leurs statistiques antérieures FORSHAW (1959), GILES et SHUTTLEWORTH avaient 80 multipares sur 100.

L'anémie pernicieuse de la grossesse peut apparaître au cours de deux ou trois grossesses successives; elle est aussi plus fréquente au cours des grossesses gémellaires (SCOTT, THOMPSON (1957), GILES et SHUTTLEWORTH (1958). ALEXANDER et ABBOTT (1960) citent 12 cas sur 73 anémies mégaloblastiques de la grossesse.

Le déclenchement du travail est en général prématuré (STEVENSON 1938 — TACCHI 1958).

Pour GATENBIE et LILLIE (1960) 27 % des cas d'anémie pernicieuse de la grossesse accouchent avant la 38ème semaine de grossesse et 23 % des enfants pèsent moins que 2,500 kgs à la naissance.

L'incidence de prématurité est en moyenne de 19,3 % dans les anémies pernicieuses de la grossesse alors qu'elle n'est que de 8 % pour les grossesses normales (GATENBIE et LILLIE 1960).

L'âge moyen où survient l'anémie mégaloblastique de la grossesse se situerait environ vers 30 ans. Madame W... est âgée de 37 ans.

Dans les statistiques de DAVIDSON (1942), THOMPSON et UNGLEY (1951), FORSHAW (1957), il est de 30 à 33 ans. Dans celles de GILES et SHUTTLEWORTH (1958) il est de 28 ans.

TRAITEMENT

Nous avons vu qu'au cours du traitement de Madame W... les transfusions avaient élevé le nombre des globules rouges; et que l'acide folique avait ensuite permis d'augmenter leur production.

Cette thérapeutique a entraîné une réponse nette (bien qu'imparfaite au début) dans le cas de notre malade.

En effet l'anémie mégaloblastique de la grossesse répond en général remarquablement au traitement par l'acide folique; ce qui a changé considérablement son pronostic. La mortalité de cette maladie était autrefois de 50 à 75 % (WINTROBE). L'administration orale de 20 mg d'acide folique par jour est suivie rapidement d'une réparation de l'anémie avec augmentation de l'hémoglobine et des cellules rouges; apparition de réticulocytes dans le sang périphérique, disparition de la mégaloblastose médullaire comme nous l'avons remarqué dans l'évolution de la maladie de Madame W... sous l'influence du traitement.

Et dans l'ensemble des travaux rapportés ici le pronostic de la maladie est devenu excellent. Dans l'observation que nous avons citée le nom-

bre des globules rouges est passé en 3 jours de 1.000.000 à 2.500.000 au mm³ avec les transfusions puis sous acide folique. La mégaloblastose médullaire a disparu 7 jours après le début du traitement par acide folique. L'hémoglobine de 24 % passe à 56 %; les réticulocytes de 0,36 % à 4,35 %.

La Foldine a augmenté la production des cellules rouges et a permis de se passer de toute transfusion ultérieure.

Cependant une thérapeutique par la vitamine B12 à doses fortes; la Vitamine C ou le fer est parfois nécessaire étant donné les déficiences possibles de ces facteurs érythropoïétiques dans l'anémie pernicieuse de la grossesse.

Dans le cas de Madame W... la Vitamine B12 à la dose de 1000γ par jour (après le traitement de 15 jours par l'acide folique) n'a pas entraîné de réponse meilleure. Cet échec à la Vitamine B12 confirme le diagnostic d'anémie mégaloblastique de la grossesse.

Chez les malades où l'anémie pernicieuse de la grossesse est grave, des transfusions de globules déplasmatisés sont fréquemment nécessaires. Il en a été ainsi pour Madame W... au début de son traitement.

Pour les cas gravissimes FULLERTON et TURNER utilisent même l'exsanguino-transfusion qui a transformé le pronostic des cas désespérés.

Ces données permettent d'affirmer le diagnostic d'anémie mégaloblastique de la grossesse pour Madame W... : son anémie mégaloblastique est apparue vers la fin de sa grossesse; accompagnée de vomissements, de diarrhée, de signes simulant de près une toxémie gravidique; les caractéristiques hématologiques sont celles des anémies mégaloblastiques rencontrées au cours de la grossesse; l'acide folique entraîne une bonne rémission. Ces principaux caractères sont retrouvés dans les divers ouvrages des auteurs sus-cités.

SON DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le premier diagnostic différentiel à évoquer dans le cas de Madame W.... est celui d'anémie de Biermer.

Sur le plan clinique pour une anémie hyperchrome aussi grave nous notons l'absence de deux éléments : la langue de Hunter et les manifestations neurologiques.

Sur le plan hématologique les signes sont semblables.

Sur le plan thérapeutique l'opposition est nette : l'anémie de Madame W... répond au traitement par l'acide folique; elle ne répond pas à la Vitamine B12. D'autre part chez cette malade le traitement par acide folique n'a pas entraîné l'apparition de syndrome neuro-anémique ce qui aurait pu se produire dans le cas d'une anémie de Biermer. Cependant que la Vitamine B12 a été administrée à Madame W... au cours de la seconde phase du traitement pour se garantir contre un tel risque.

Comme l'écrit Monsieur le Professeur Jean BERNARD : « Est-ce une anémie de type biermérien révélée et modifiée tout à fait par la gravidité ? »

La plupart des auteurs l'en distinguent à cause de sa thérapeutique différente de celle de l'anémie de Biermer, à cause de sa guérison le plus souvent totale après l'accouchement. (Cependant l'anémie mégaloblastique de la grossesse peut réapparaître comme nous l'avons déjà signalé au cours de deux grossesses successives).

Pour WINTROBE en particulier les suppléments d'acide folique demandés à la mère par le fœtus conduiraient à son développement : au fur et à mesure que le fœtus se développe le nombre des érythrocytes augmente dans le sang fœtal et leur taille diminue de la même manière que dans l'anémie perniciose avec mégaloblastose traitée par les extraits hépatiques.

Ces changements chez le fœtus seraient dus au principe antianémique fourni par la mère (études expérimentales chez l'embryon de rat où la maturation des cellules hématopoïétiques est augmentée par l'administration d'extrait de foie, surtout d'acide folique).

Cette grande demande d'acide folique entraînerait l'anémie mégaloblastique de la mère, si celle-ci ne peut y répondre.

Y a-t-il en même temps une anomalie génétique comme dans la maladie de Biermer, révélée par la grossesse ?

L'anémie de Madame W... est à opposer aussi aux anémies dues à une carence en fer. Celles-ci en général sont hypochromes et microcytiques, plus fréquentes au cours de la grossesse et nettement opposées par ces caractères hématologiques aux anémies mégaloblastiques : hyperchromes avec taux élevé de fer sérique.

Cependant LAYRISSE et AGUERO (1960) étudiant 38 cas d'anémie perniciose de la grossesse au Vénézuëla proposaient le terme d'anémie « dir.orphique » pour les caractériser.

En effet la morphologie du sang périphérique et de la moëlle osseuse de leurs malades leur montrait une assez grande variation d'un cas à l'autre pour les valeurs de l'hémoglobine, le nombre et les formes des globules rouges. Les étalements sanguins montraient des globules macrocytiques avec hyperchromie correspondante dans quelques cas, des mégaloblastes dans cinq cas; des globules macrocytes avec normochromie dans d'autres cas; enfin parfois des normocytes ou même des microcytes avec hypochromie.

Et le plus souvent ils voient sasociées des formes macrocytiques et des formes microcytiques. Toutes les moëlles osseuses sont hypercellulaires et présentent dans 9 cas une prolifération mégaloblastique; dans huit autres cas des séries mégaloblastiques intermédiaires.

Ils utilisent le Fer radioactif 59 (Fe 59) et divisent les malades en deux groupes : l'un représente celles qui ont des moëlles nettement mégaloblastiques; l'autre celles qui ont des moëlles avec mégaloblastose intermédiaire. Ils constatent que les réserves de fer des tissus et la concentration du fer sérique sont nettement différentes dans ces deux groupes. Les cas présentant une moëlle avec prolifération mégaloblastique intermédiaire avaient aussi une déficience en fer. Et d'autre part les cas avec mégaloblastose médullaire nette avaient un stock de fer tissulaire normal; un taux de fer sérique élevé. Cependant une malade de cette série avait un taux de fer sérique diminué et développa ensuite une anémie hypochrome au cours du traitement par l'acide folique.

La diminution du fer sérique et les valeurs diminuées du turnover du fer du groupe avec mégaloblastose intermédiaire le font apparaître comme un stade situé entre une anémie perniciose et une anémie par déficience en fer.

Dans le groupe avec mégaloblastose médullaire la recherche du demi-temps de survie des globules rouges marqués au C⁵¹ montrait que le

turnover du fer reflétait l'hyperactivité de la moëlle érythropoïétique (la production de globules rouges était double de la normale, leur destruction quadruple de la normale).

Dans le groupe avec mégaloblastose intermédiaire la rémission de l'anémie n'a été obtenue qu'avec une thérapeutique comprenant fer et acide folique.

Ces faits permettent à LAYRISSE et AGUERO de distinguer deux types dans les anémies mégaloblastiques de la grossesse : anémie mégaloblastique pure et anémie avec déficience en fer.

En 1958 TAPIE J. et ses Collaborateurs citaient en France un cas semblable d'anémie gravissime de la grossesse où l'examen hématologique révélait une sidéropénie accompagnée de mégaloblastose médullaire.

La malade, alcoolique avait depuis longtemps une nourriture défec-
tueuse et son anémie révélait une carence complexe.

Ces études expliquent la diversité, et aussi les difficultés du diagnos-
tic de ces anémies, dont le type clinique variable selon les cas est la résul-
tante de facteurs multiples.

L'anémie mégaloblastique de la grossesse de Madame W... pourrait-
elle par ailleurs cacher une anémie hémolytique ? Non puisque sa résis-
tance globulaire est normale et que l'électrophorèse de l'hémoglobine ne
révèle pas chez elle d'hémoglobine anormale.

Cependant on a signalé le rôle joué par un facteur hémolytique asso-
cié dans le déclenchement des anémies mégaloblastiques de la grossesse.

Les anémies hémolytiques entraînent en général une consommation
accrue de facteurs érythropoïétiques et en particulier de vitamine B12 et
d'acide folique, pour permettre l'érythropoïèse compensatrice de leur
hémolyse.

Nous avons vu au cours de ces pages comment la croissance fœtale
augmentait les besoins normaux de la mère en principes hématopoïétiques.
Dans le cas où la grossesse coïncide avec une anémie hémolytique préexis-
tante ces besoins seront encore plus importants. Le déficit semble alors
d'autant plus favorable à l'apparition d'un trouble de maturation du type
mégaloblastique.

Voici les principales constatations rapportées dans la littérature sur
ce sujet :

DAVIDSON (1952) puis DRURY et GHEOGHEGAN (1957) observent des anémies mégaloblastiques de la grossesse chez deux femmes atteintes de maladie de Minkowski-Chauffard. La malade dont parlent DRURY et GHEOGHEGAN présentait une anémie avec mégaloblastose médullaire à deux grossesses successives. Une splénectomie fut pratiquée avant sa 3ème grossesse au cours de laquelle l'anémie pernicieuse ne se reproduisit pas.

KOHLER et ses Collaborateurs (1960) citent un cas semblable où la sphérocytose ne fut découverte qu'après la rémission incomplète de l'anémie mégaloblastique par l'acide folique. L'anémie mégaloblastique se reproduisait encore au cours de deux grossesses, la malade ayant refusé la splénectomie.

Les auteurs opposent à cette malade, 2 autres femmes atteintes d'anémie hémolytique sphérocytaire splénectomisées n'ayant pas développé d'anémie mégaloblastique pendant leur grossesse.

MOREAU et ses Collaborateurs (1960) observent aussi chez une femme atteinte de Maladie de Minkowski-Chauffard l'apparition au 9ème mois d'une crise de déglobulisation importante accompagnée d'érythropoïèse mégaloblastique. Le traitement par l'acide folique puis l'accouchement entraînent la réparation de l'anémie et la disparition des mégaloblastes.

Des faits voisins ont été décrits au sujet de la Thalassémie.

CROSBY et SACKS (1949) soignent une anémie mégaloblastique de la grossesse et découvrent une thalassémie mineure après sa rémission.

GOLDBERG et SCHWARTZ (1954) rapportent le cas d'une noire atteinte d'anémie de COOLEY ayant présenté au cours de trois grossesses successives une anémie mégaloblastique de la grossesse. L'anémie est plus sévère au cours de l'anémie mégaloblastique, qui d'autre part masquait les cellules en cible à l'examen du sang périphérique.

RACHMILEWITZ et Collaborateurs (1961) remarquent en Israël que les malades atteintes de Thalassémie mineure ne présentent souvent aucun symptôme jusqu'au jour où survient une grossesse. Pour eux des crises aiguës d'hémolyse seraient déclenchées par un facteur inconnu lié à la grossesse entraînant une chute du taux de l'hémoglobine et des globules rouges avec augmentation de la bilirubinémie. Un état carentiel en fer et en acide folique empêcherait alors l'érythropoïèse normale.

PETITHORY (1961) a étudié dans l'Est Constantinois une femme atteinte d'elliptocytose constitutionnelle qui développa une anémie mégaloblastique au cours de sa grossesse. La malade se nourrissait chez elle de

galettes préparées avec de la semoule de blé, de l'eau et du sel et ne mangeait que très rarement de la viande.

Nous retrouvons ici une insuffisance diététique certaine comme étiologie de l'anémie mégaloblastique de la grossesse. La rémission fut obtenue lentement par une thérapeutique par acide folique et fer.

L'électrophorèse de l'hémoglobine fit découvrir chez cette malade la présence de l'hémoglobine F qui disparut avec la mégaloblastose. PETITHORY pense que cette hémoglobine anormale serait à rapprocher de la présence de la lignée mégaloblastique en raison de sa ressemblance avec la lignée fœtale.

Nous rapprocherons encore de ces faits l'observation de SHALDON (1961) qui observa chez deux enfants du Niger atteints de drépanocytose l'apparition d'une anémie mégaloblastique précipitée par une thérapeutique par antifoliques. JOHNSON constate des faits semblables chez trois adultes où une mégaloblastose médullaire apparut en une semaine après l'administration de pyriméthamine; alors que le même effet ne sera obtenu qu'après trois semaines du même traitement chez des sujets normaux.

Si la coïncidence des anémies pernicieuses de la grossesse avec des anémies hémolytiques peut être fortuite, elle est cependant curieuse et très intéressante.

Dans le cas de Madame W... ce diagnostic est à éliminer. Cependant chez ces malades atteintes d'anémie mégaloblastique de la grossesse l'association possible d'hyperhémolyse par anomalie congénitale et de mégaloblastose apparue au cours de la grossesse éclaire la physio-pathologie de ces anémies.

POURQUOI CETTE ANÉMIE MEGALOBLASTIQUE ?

Les auteurs sont unanimes pour affirmer que pendant la grossesse l'anémie mégaloblastique est due le plus souvent à une déficience de l'organisme en acide folique ou à une diminution de l'utilisation de cette vitamine (BADENOCH et Coll. 1955 — GIRWOOD 1956).

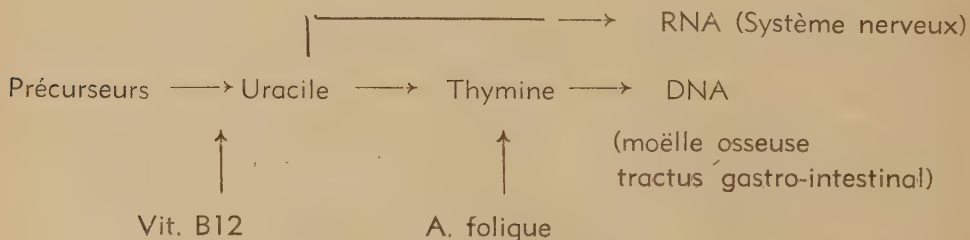
La preuve en est donnée en particulier par les résultats rapides qu'ils obtiennent avec la thérapeutique par l'acide folique comme dans le cas de Madame W...

L'anémie pernicieuse de la grossesse est par ailleurs prévenue au cours de la grossesse par des suppléments en acide folique (LOWEINSTEIN et Coll. 1955).

L'acide folique ou acide ptéroïl-glutamique tient sa dénomination la plus courante de son origine végétale (feuilles d'épinards) ; on le trouve également dans le lait, la levure de bière, la caséine, le foie. C'est un puissant facteur de croissance pour certains germes (notamment le *Lactobacillus casei*) ; il est indispensable à la maturation des globules rouges avec la Vitamine B12 en particulier.

Bien que tous deux soient connus pour être d'importants facteurs dans l'hématopoïèse normale le rôle de ces vitamines et leur interrelation demeure incertain en dépit d'études considérables. Cependant NIEWEG et Collaborateurs (1954) ont présenté une hypothèse intéressante :

Selon leur théorie la Vitamine B12 et l'acide folique agissent aux différents stades du métabolisme des acides nucléiques. Cette théorie est exposée dans le diagramme ci-contre :



Si la Vitamine B12 est nécessaire pour la synthèse de l'acide Ribonucléique (RNA) et de l'acide désoxyribonucléique (DNA) l'acide folique est seulement nécessaire à celle de l'acide désoxyribonucléique.

L'acide désoxyribonucléique constituant essentiel des chromosomes est utilisé par les tissus du tube digestif ou par ceux de la moëlle osseuse où les divisions cellulaires sont actives.

L'acide ribonucléique pénètre dans le cytoplasme et dans les nuciéoles mais n'entre pas dans la formation des chromosomes ou dans les divisions cellulaires; aussi est-il surtout présent dans les cellules à grand cytoplasme mais sans active division cellulaire comme celles du système nerveux.

L'acide folique faisant essentiellement partie du métabolisme de l'acide désoxyribonucléique expliquerait au contraire comment sa déficience entraînerait surtout des lésions gastro-intestinales et médullaires sans désordres neurologiques; comme c'est le cas de l'anémie pernicieuse de la grossesse.

Cette théorie expliquerait également pourquoi la thymine corrige les anémies des malades avec déficience combinée en acide folique et en vitamine B12; et l'inefficacité de l'uracile dans le traitement d'une maladie présentant une anémie mégaloblastique de la grossesse avec déficience en acide folique.

Cependant la preuve formelle de la carence en acide folique au cours de la grossesse et en particulier dans les anémies pernicieuses apparaît dans les travaux de CHANARIN (1959) :

- Pendant la grossesse normale l'acide folique sérique disparaît plus rapidement que chez les femmes non enceintes en bonne santé. La disparition est surtout plus rapide entre la 12ème et la 36ème semaine de grossesse; elle l'est moins près du terme.

- Au cours des grossesses gémellaires la disparition de l'acide folique sérique est encore plus rapide que pendant la grossesse normale.

- Chez les malades présentant une anémie mégaloblastique de la grossesse la disparition de l'acide folique sérique est encore plus rapide.

- L'acide folique est plus rapidement utilisé au cours de la grossesse normale que chez les sujets témoins sans grossesse; et encore plus rapidement au cours des grossesses gémellaires et des grossesses avec anémie mégaloblastique.

Cette utilisation accélérée est en rapport avec la croissance fœtale (jumeaux — 2ème moitié de la grossesse) et la déficience surviendrait quand la demande de vitamine excède l'apport.

- Quant à l'absorption de l'acide folique elle est diminuée chez les femmes enceintes par rapport aux sujets témoins et cette diminution est

semblable à celle des malades présentant un syndrome de malabsorption intestinale (CHANARIN).

Nous avons relaté dans l'observation de Madame W... que la vitamine B12 n'avait pas eu d'ation sur son anémie.

Les travaux suivants rejoignent ette constatation :

METZ et Coll. (1960) ont étudié à Johannesburg l'absorption de la vitamine B12 marquée au Cobalt 60 dans un groupe de 30 patientes atteintes d'anémie mégaloblastique de la grossesse et dans un groupe contrôle de 20 sujets en bonne santé. Les résultats trouvés sont semblables dans les deux groupes et les auteurs confirment que la Vitamine B12 ne semble pas jouer de rôle significatif dans la pathogénie de cette forme d'anémie mégaloblastique. Cependant il y a des exceptions; le taux de la Vitamine B12 sérique est retrouvé inférieur à la normale dans 4 des 22 cas de LOWEINSTEIN.

TODD (1962) étudie l'amino-acidurie dans les diverses anémies mégaloblastiques. La chromatographie lui montre de façon constante une élimination excessive de taurine dans les cas d'anémie mégaloblastique par carence en Vitamine B12. Ce trouble manque par contre dans les anémies mégaloblastiques de la grossesse.

D'ailleurs généralement l'anémie mégaloblastique de la grossesse ne répond pas au traitement par la vitamine B12 à faibles doses. Parfois cependant une nette amélioration serait possible avec de fortes doses. NIEWEG (1952 - 1959) ; FORSHAW (1959) obtiennent de bons résultats chez 12 malades sur 15 traités avec des doses journalières de Vitamine B12 variant entre 700 et 3.000 g. (Ces malades n'avaient pas d'anémie de Biermer : leur suc gstrique contenait de l'acide chlorhydrique libre ; la rémission est complète après l'accouchement).

Cependant GILLES et SHUTTLEWORTH ne partagent pas cette opinion.

Cette différence pourrait être due à la multiplicité des facteurs étiologiques et aussi aux pays différents où l'on rencontre l'anémie pernicieuse de la grossesse. C'est pourquoi CASTLE (1959) pense que le traitement de cette anémie devrait être précédé d'une mesure du taux de la vitamine B12 sérique(par le *Lactobacillus Leichmani*) ou bien d'un essai de thérapeutique par la Vitamine B12 dont l'activité serait confirmée en 24 à 48 heures par l'augmentation des réticulocytes du sang ou celle du fer sérique.

WILLIAMS (1955) montre aussi le rôle de l'acide ascorbique pour permettre la transformation de l'acide folique en acide folinique. Ce dernier rétablissant l'érythropoïèse même avec de faibles doses.

INTERRELATION ENTRE LA DEFICIENCE EN ACIDE FOLIQUE ET LA DENUTRITION AZOTEE

Madame W... a présenté pendant deux mois avant son hospitalisation une anorexie importante accompagnée de vomissements et de diarrhée. Ces symptômes fonctionnels chez une alcoolique ont entraîné une dénutrition importante, facteur essentiel de sa déficience en acide folique.

En général l'anémie mégaloblastique de la grossesse a été observée chez des femmes dont la condition sociale était basse et dont le régime nutritif était insuffisant surtout en protéines. C'est le cas en particulier des anémies nutritionnelles tropicales décrites par LUCY WILLS chez les femmes enceintes.

LOWEINSTEIN (1955), GILES et SHUTTLEWORTH (1953, CHANARIN (1959), GATENBY et LILLIE (1960) invoquent aussi ce facteur. Dans les statistiques de GILES et SHUTTLEWORTH les malades ne mangeaient dans 42 % des cas que 2 fois de viande par semaine.

Pour LAYRISSE et AGUERO (1960) la déficience diététique semblerait être la cause la plus importante des anémies mégaloblastiques au Venezuela.

Néanmoins cette anémie a été assez souvent retrouvée chez des femmes aisées dont la nourriture semblait suffisante pour écarter une origine diététique (GATENBY et LILLIE) 1960.

Les travaux de CHANARIN sus-cités, suggèrent que les déficiences en acide folique se développent aussi bien dans les grossesses normales que dans celles avec anémie pernicieuse; et cependant les anémies mégaloblastiques seraient associées à un plus grand degré de déficience. Cela suggérerait pour lui que quelque autre facteur précipiterait l'érythroïèse mégaloblastique chez les malades déficients en acide folique, mais la nature de ce ou de ces facteurs est encore inconnue. Serait-ce un métabolite anormal qui agirait comme une antivitamine ?

Il est intéressant de rappeler encore ici les constatations de SHALDON sur deux enfants du Niger atteints de drépanocytose ayant présenté une érythroïèse mégaloblastique où la thérapeutique par anti-foliques (pyriméthamine) semblait précipiter l'apparition de mégalo blastes.

Madame W... était au moment de son hospitalisation en état de dénutrition évidente : l'anorexie entraînant un manque d'apport; les vomissements et la diarrhée ayant un rôle aggravant. Ces facteurs entraînerent chez elle un manque d'acide folique au moment où les demandes fœtales augmentaient. La déficience en acide folique empêcha alors la maturation des globules rouges et permit l'apparition de la mégalo blastose médullaire. C'est ici le principal facteur étiologique.

CONCLUSION

Le cas de Madame W..., malade du Service de Monsieur le Professeur Agrégé G. RICHET, à l'Hôpital Tenon est un cas typique d'anémie mégaloblastique de la grossesse. Survenu chez une dixième pare, au cours de son 7ème mois de grossesse; après un épisode digestif avec anorexie, vomissements, diarrhée pendant 2 mois ayant abouti à un état de dénutrition grave, il se présente comme une anémie para-biermérienne typique sans syndrome neuro-anémique.

Il répond rapidement à la thérapeutique par l'acide folique. Ces signes sont semblables à ceux décrits entre autres par GATENBY et LILLIE (1960), Dublin; LAYRISSE et AGUERO (Vénézuëla) pays où l'anémie mégaloblastique de la grossesse est fréquente.

Madame W... a constitué ce syndrome à partir de son état de dénutrition, facteur chez elle d'une carence importante en acide folique.

Cette déficience est prouvée par le résultat thérapeutique qui la corrige. Les hypothèses de NIEWEG; les travaux de CHANARIN (1959) aident à la confirmer.

VU, le Président de Thèse,

VU, le Doyen,

Monsieur le Professeur J. BERNARD.

Monsieur le Professeur BINET.

VU et Permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

CROSBY W.H. et SACKS H.J.

The coïncidence of mediterranea anemia and pernicious anemia in a young sicilian.

Blood 1949, 4, 1267.

ANDRE R.

Anémie mégaloblastique de la grossesse.

Remarques thérapeutiques et pathogéniques.

Sang 1949, 20, N° 7, 460-468.

WILLS L. and EVANS BDF.

Tropical macrocytic Anœmia : its relations to pernicious anœmia.

Blood 3, 36, 1948.

GOLDBERG M.A. — SCHWARTZ S.O.

Mediterranean anemia in a negro complicated by pernicious anemia during pregnancy.

Blood 9, 648, 1954.

NIEWEG H.O. — FABER J.G. — de VRIES J.A. and KROESE.

Itab. et Clin. Med. 44, 118, 1954.

The relation ship of Vit. B12 et A. folique in magaloblastic anemia.

DRURY M.I. — GEOGHEGAN F.

Congenital hoemolytic anœmia complicated by megaloblastic anœmia of pregnancy.

Brit. Med. J. 1957 2 — 5041 393-394.

TAPIE J., ANDRE R. et Coll.

Anémie gravissime de la grossesse avec mégaloblastose médullaire.

B.N. Soc. Med. Hopi. Paris, 21 Févr. 1958.

74 N° 7-8 185-190.

VAN BUCHEN F.S.P. — NIEWEG H.O.

Anœmia in the pregnancy.

Lancet 1959, 1, 153-154, 7064.

J. CHANARIN, BSc, MD, CAPE TOWN, D.C.P. Joseph Senior.

B.M. Mac GIBBON, W.J. O'SULLIVAN

Folic acid deficiency in Pregnancy. The pathogenesis of megaloblastic anaemia of pregnancy.

The Lancet 1959 — 2 — page 634.

FORSHAW

Anaemia in pregnancy.

Lancet 1959, 1, p. 102.

GILES C., EILEEN M., SHUTTLEWORTH.

Megaloblastic anaemia of pregnancy and the puerperium.

The Lancet 1958 2 p. 1341 — 2 p. 1360-1361.

METZ J. — LEWIS S.M.

The absorption of Vit. B12 in megaloblastic anemia associated with pregnancy.

J. Clin. Pathol. 1960, 13, 5, 394-395.

MAC KENZIE A. — ABBOTT J.

Megaloblastic erythropoiesis in pregnancy.

British Med. J. 1960, 2 - 5 - 206, 1114-1116.

MAC IVER J.E.

Sickle cell anaemia complicated by megaloblastic anaemia of infancy.

Brit. Med. J. 1960, 1 — 5175 — 775-779.

KOHLER H.G. — MEYNELL M.J.

Spherocytic anaemia, complicated by megaloblastic anaemia of pregnancy.

Brit. Med. J., 1960 - 1 - 5175 - 779-781.

HOREAU J. — GUENEL J. — ROBIN C.

Anémie mégaloblastique chez une femme enceinte atteinte d'ictère hémolytique constitutionnel.

Le Sang 1960, 31, 229-234.

GILES C. — BURTON H.

Observations on prevention and diagnostic of anaemia of pregnancy.

British Med. J., 1960, 2, 5199, 636-640.

GATENBY P.B.B. — LILLIE E.W.

Clinical analysis of 100 cases of severe megaloblastic anoemia of pregnancy.

British Med. J. 1960, 2, 5206, 1111-1116.

CLYNE D.G.N.

Megaloblastic anoemia of pregnancy.

British Med. J. 1960, 2, 5208, 1309-1310.

ALEXANDER M.V. — ABBOTT J.

Megaloblastic erythropoiesis in pregnancy.

British Med. J. 1960 - 2 - 1114-1116.

LAYRISSE M. — AGUERO O. and Coll.

Megaloblastic anoemia of pregnancy.

Blood, May 1960, p. 724.

Fundamentals of clinical Hematology

BYRD S., LEAVELL M.D. and All. 1960.

Professeur Jean BERNARD

Hématologie, 1960-1961.

RANNIE I. — Mc TAGUART H.

Minimal criteria for the diagnostic of megaloblastic anoemia of pregnancy. J. Clin. Pathol. 1961. 14-5 - 536-539.

Clinical Hoematology.

WINTROBE 5^e Edition 1961.

OLMER Jean — CARCASSONNE Yves.

Encyclopédie — Médico — Chirurgicale.

MARCHAL G., ANDRE R.

Anémies de la grossesse.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Obst. 1961.

PETITHORY J.C.

Anémie mégaloblastique carentielle de la grossesse et elliptocytose constitutionnelle.

Concours Méd. 1961, 83, 3, 333-337.

RACHMILEWITZ et Coll.

L'effet de la grossesse sur la thalassémie.

Nouv. Rev. Française. Hémat. 1961, 1, 3, 389-409.

SHALDON S.

Megaloblastic erythropoiesis associated with Sickle-cell anaemia.
British Med. J. 1 - 640 - 1961.

EDOZIEN J.C. — ADENIGI JONES C.

Serum proteins and hepatic function in pregnancy.
British. Med. J. 1961, 1, 5222, 333-336.

DUGDALE A.E.

Toxoemia and megaloblastic anaemia in pregnancy.
Lancet 1961, 1, 7169, 173-174.

FULLERTON W.T., TURNER A.G.

Exsanguino-transfusion dans le traitement d'une anémie sévère de la grossesse.
Lancet 1962, 1, 7220, 75-78.

CAMBIER J. et MASSON M.

Manifestations nerveuses des carences en vitamine B12.
Presse Médicale N° 17 — 7 Avril 1962.
